

小児における 25(OH)-Vitamin D 代謝

第2編 重症身心障害児における クル病の成因について

金沢大学小児科 (主任: 谷口 昂教授)

森 尻 悠 一 郎

昭和54年11月17日受付)

本論文の要旨の一部は第26回日本内分泌学会東部部会 (1978) および第52回日本内分泌学会秋期大会 (1979) で発表した。

抗痙攣剤長期服用による骨軟化症又はクル病について Schmid¹⁾, Kruse²⁾ らの発表以来これに関する多くの報告が内外で発表されている。そして最近の VD 代謝の研究の進歩に伴い抗痙攣剤, 特に phenobarbital (以下 PB), diphenylhydantoin (DPH), primidon (Pri), acetazolamide (Ace) などの薬剤と骨代謝のメカニズムについて多くの検討がなされてきた。我々小児科医は臨床的に抗痙攣剤を長期間投与する機会が多く発育途上の小児にこれらの薬剤が与える影響には興味がある。すでに著者は本研究の才1編で抗痙攣剤は低 25-OHD 血症の原因となること、特に重症身心障害 (以下重身) 施設収容児で 25-OHD 血中濃度の低下が強かったことを報告した。本編では重身施設収容児の低 25-OHD 血症の発生要因について検討すると共に抗痙攣剤長期服用 (以下服用) 患児におけるクル病の頻度とその病態について検索した。又2ヶ所の重身施設で 25-OHD 血中濃度について1年間の追跡調査を行ったのでその結果について考察を加えた。

I 対象及び方法

1. 臨床的クル病のスクリーニング法

才1編で報告した3ヶ所 (A.B.C.) の重身施設収容児160人、内訳は服用患児94人、非服用患児46人、施設対照群として進行性筋ジストロフィー患児 (PMD) 20人について、血清 alkaline phosphatase (以下 Al-P), calcium (以下 Ca), phosphorus (以下 P), 25-OHD を測定し異常性を示す患児に

はレ線検査を行った。レ線検査は主として前腕骨で行い、その所見は骨端部が不鮮明なものを所見 (+), fraying 又は陥凹が認められるものを所見 (++)、強度の fraying と盃状変化を認めるものを所見 (卅) とした。所見 (卅) のものや、年長児では膝関節、骨盤、肩甲骨でも検査を行った。レ線所見陽性例については服用している抗痙攣剤の種類、1日量と服用期間を調べた。又患児らの身体障害の程度により2分し、這うなどして自力で移動出来るものを移動 (+)、寝たきりで自力で移動出来ないものを移動 (-) とした。

2. VD 摂取量

食餌による VD 摂取量は各施設の1週間の食餌量から食品分析表によって計算し患児の1人当たり IU/日 で示した。又 VD 摂取量の改善には重身児の食品構成や経済的問題から食餌だけで400 IU/日以上とすることが困難であるため食餌内容は従来通りとし B 施設では VD₂ 剤で400 IU/日、C 施設では200~250 IU/日を全員に投与した。

3. 日光露出時間

施設収容児について日光露出時間を定量的に表現することは困難であるが、日常生活スケジュールからみて日光浴を設定している施設はなく、ハイキング、運動会、外泊、近辺の散歩などを含めても3施設共、年間に数回戸外へ出る程度であった。重度の障害をもつ患児は入所以来一歩も外へ出ないものも多く、日照時間は事実上極めて少ないものと推定された。そこで観察期間中は積極的に週2~4回、1日20~30分の日

Studies on the metabolism of 25(OH)-Vitamin D in Children-(II) The Pathogenesis of Rickets in Severely Handicapped Children-Yuichiro Morijiri, Department of Pediatrics, (Director: Prof. N. Taniguchi) School of Medicine, Kanazawa University.

光浴を行い(B施設),あるいは起立訓練を戸外で行うなど(C施設)戸外活動時間を増加した.以上の日照条件,VD摂取量の改善により53年夏~54年夏までの1年間の血中25-OHDについて検討を行った.

4. 25-OHD測定はBelseyらのdirect assay法³⁾を基にした方法で行った. Al-PはKing-Armstrong単位で示した.

II 結果

1. 抗痙攣剤の影響(表1)

PMD群に比較すると,服用群ではP, Al-P, 25-OHDの平均値で,非服用群とはP, 25-OHDで有意の差が認められた($P < 0.05$).又クル病発症例はすべて服用群に属しいずれも異常値を示した. 血中25-OHD値と, P, Al-Pにはそれぞれ $r = 0.278$, $r = -0.317$ ($P < 0.01$)と弱い相関が得られたがCaとの間には有意の相関は得られなかった(図1). 以上より抗痙攣剤はクル病の発生要因としての影響力は強いが,低25-OHD血症にはその他の因子の関与も考えねばならない.

2. VD摂取量(表2)

A,B,C.の各施設でのCaとVDの食餌による1人当たり摂取量を表2に示す. Caはすべての施設で基準以上の摂取量であったがVDは最高のA施設でも110 IU/日であり, C施設ではほとんど50 IU/日以下であった.それを反映してC施設の25-OHDの平均値はA施設より有意に低値であった($P < 0.02$).

しかしクル病発生頻度には差がなく従ってクル病発生要因として直接的な因子とは考え難い. なお対照として大学病院の入院食についても計算されたが400 IU/日の基準には遠かった.

3. クル病発症例の検査所見(表3~4)

クル病所見のあった患児は9人(男5,女4人)年齢は3~12才,家族歴に骨系統疾患を有するものはなかった.彼らは全員重度の脳性麻痺と知能障害がありてんかんを伴っていた.発育は症例3以外は非常に遅れていた.なお症例4は体重-0.9 SDであるが巨大な水頭症のため身体はるい瘦が強かった.症例3,4,7は骨折の既往があった.主な検査成績では,transaminase, BUN, 尿所見に特に異常を認めたものはなかったが,症例7,8,で血液pH 7.33と軽度のacidosisを認めた. Al-Pは全員異常高値を示しCa, Pも低い傾向であった. 25-OHDは症例3以外は低値であり測定下限を示すものも多かった.レ線検査で所見(+)は2人,所見(++)は4人,所見(###)は症例3,6,8で認め特に症例3,6は他の骨所見でも強いdemineralizationが認められた.抗痙攣剤の服用期間は2~8年,種類はDPH, PB, Pri, Aceより1剤以上,その他併用剤としてcarbamazepin (Car), diazepam (Dia), nitrazepam (Nit), clonazepam (Clo), mephobarbital (Mep), sodium dipropylacetate (DPA)などがあった.

薬剤ではすべてDPH又はPB系が含まれ,多剤併用

Table 1. Serum 25(OH)D and electrolyte values in the hospitalized patients with cerebral palsy.

	n	Serum Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Al-P (K. A. U.)	25-OHD (ng/ml)
Retarded children receiving Anticonvulsants (Rickets)	94 [#]	8.8±0.9	3.8±0.8***	28±34*	7.7±4.4***
	9	7.9±0.8**	2.7±0.4***	99±53***	3.2±2.9***
no drugs	46	8.8±1.0	3.9±0.7**	12±5	9.5±4.6***
Control (P. M. D)	20	8.6±0.5	4.5±0.4	10±2	17.2±5.4 10-31 (normal range)

All values are expressed as mean ± SD

[#] includes 9 patients with rickets

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

*** $P < 0.001$

V. S. P. M. D.

と長期間の服用傾向が強かった。VD 摂取量は 30 ~ 110 IU/日であった。しかし摂取量とクル病の程度、又は 25-OHD 値とクル病の程度は直接の関連は認められなかった。なお症例 3 は 7 ヶ月前より VD₂ 剤で

800 IU/日を内服していたためカレ線所見は(++)であったが 25-OHD 値は正常域に近かった。日光露出時間は非常に少なかったと推定されたが、身体障害程度で判断するとクル病の程度との関連は variable であった。しかし 25-OHD 値が測定下限を示すものはすべて移動(-)であった。

4. 日照条件の改善による 1 年間の追跡調査

53 年夏 ~ 54 年夏までの期間、B.C. の施設では VD 摂取量の補充にビタミン剤が予定通り投与された。しかし日光露出時間の改善では B 施設は順調で冬期でも天候にめぐまれ日光浴時間はむしろ増加しているが、C 施設では B 施設ほど徹底して行なわれず、特に冬期間はほとんど戸外へ出ることはなかった。25-OHD は、B 施設では $7.3 \pm 4.1 \text{ ng/ml}$ から 18.4 ng/ml と急上昇し ($P < 0.001$) 個人別でも全員に改善が得られた。又その後の経過も冬期間でも低下することなく 20 ng/ml 程度の値を維持している(図 2, 3)。一方 C 施設では 53 年秋には上昇値を示したが、冬期には再び低下し、夏期には回復した(図 4)。以上の経過から VD の摂取量よりも日光露出時間の方が血中 25-OHD 濃度に与える影響が大きいと考えられた。

III 考 按

抗痙攣剤と骨代謝異常について Wright は長期間服用患者の多くに血清 Al-p の上昇があったと指摘し⁴⁾、ついで Schmid, Kruse らのクル病発症例の報告となった。その後各地で追加、検討がなされ、本邦でも大槻ら⁵⁾以来いくつかの報告がみられる。抗痙攣剤とクル病の発生について Livigston は 15,000 人の症例の中でもクル病患者は認めなかったと述べ⁶⁾、一方 Closley らは 74 人の服用患者中クル病発症例は 6 人であったと報告している⁷⁾。このように報告によって発生頻度の差がみられるが外来患者を対象にする場合はそれほど多いとは思えない。才 1 編の成績 50 人の本院外来投薬患者中クル病を呈したものは 1 例もなかった。しかし血中 25-OHD 値は軽度であるが有意の低下があった。これに反し重身施設では服用患者で高率にクル病の発症がみられ、血中 25-OHD 値は非常に低下していた。この低 25-OHD 血症の成因に関し若干の考察を加える。

血中 25-OHD と Ca, P, Al-p

Lifschitz らは 288 人の身体障害児の調査で服用患者では Ca, P, の低下 Al-p の上昇があると指摘し⁸⁾、又類似報告もある⁹⁾¹⁰⁾。著者の成績もほぼこれらと一致し特にクル病所見を呈する患者で著しかった。抗痙攣剤による低 25-OHD 血症は Hahn らの¹¹⁾¹²⁾実証もあり諸家からも認める事実である。又 25-OHD と

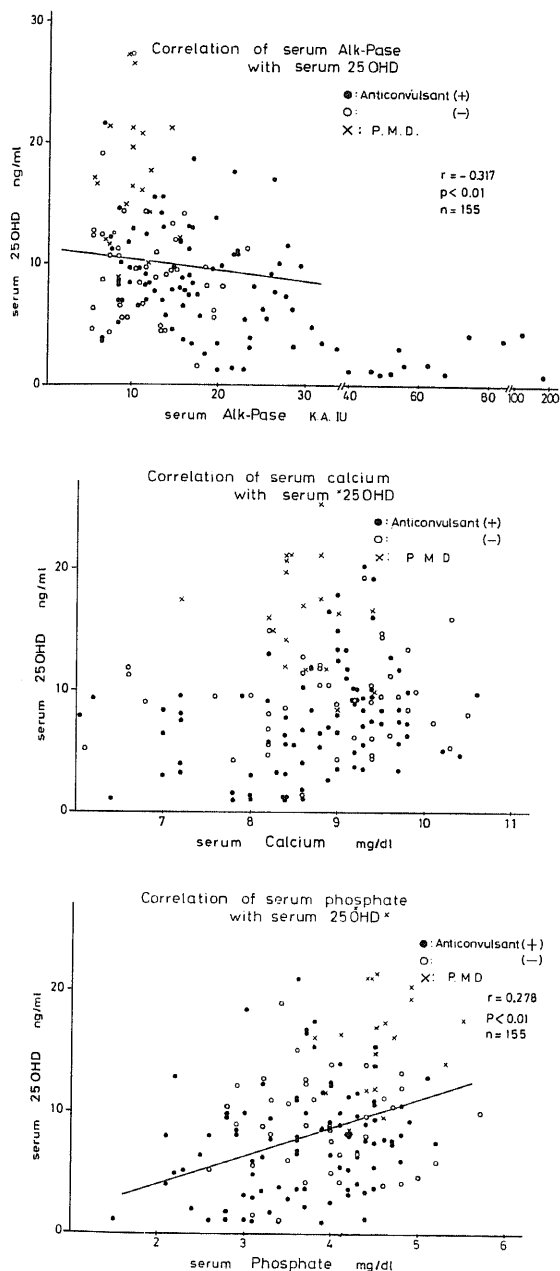


Fig. 1. Correlation of serum calcium, phosphorus and alkaline-phosphatase with serum 25(OH)D.

Caの間に正の相関を認める報告もある¹²⁾。著者の成績でも 25-OHD 値は有意に低下し、又 P と弱い相関も認めた。このように Ca, P, Al-p の変動の要因はこれらの薬剤による VD 代謝異常のためと想定される。

VD 摂取量と日光露出時間

Hahn らは常用量程度の VD でもその摂取量と血中 25-OHD 値は抗痙攣剤服用群、対照群で共に正の相関が得られたと述べている¹¹⁾。著者の成績でも、摂取量の

異なる施設間で 25-OHD 値の差が認められた。しかし彼らの VD 摂取量は 30～110 IU/日(1人当たり)と非常に低い。その理由は、調理で検討されるのはカロリー、炭水化物、蛋白質などで VD に関しては全く考慮されていないためであった。この点改善が望まれたが、実際は問題が多く困難であった。そのため著者は 2 施設で vitamin 剤を全員に投与し血中 25-OHD の改善を図った。しかし追跡調査では VD 250～

Table 2. Comparison of daily intake of calcium and vitaminD, serum 25(OH)D and incidence of rickets in individual hospital.

	A	B	C	C (PMD)	D #	
Daily intake						Dietary allowance
Calcium gr. (n=7)	0.6±0.1	0.9±0.2	0.5±0.1	0.6±0.1	0.7±0.1	0.5-0.7
VitaminD IU. (n=7)	110±80	70±50	30±20	100±70	70±80	400 : 0-6yr 100 : 6yr-
Serum 25(OH)D ng/ml (n)	9.5±4.0 (62)	6.6±3.7 (26)	7.4±5.0* (52)	17.2±5.5 (20)	—	Normal control 20.5±5.2 (39)
Numbers of Patients with rickets	3/62	1/26	5/52	—	—	

All values are expressed as mean ± SD.

Kanazawa university hospital

* p < 0.02 compared to patients in A hospital

Table 3.

症例	性	年齢 年月	身長 c.m (S.D)	体重 k.g (S.D)	抗痙攣剤 服用期間 年	抗痙攣剤の種類と服用量 mg/day	VD の 摂取量 IU/day (VD ₂)	骨折の 既往	日常 活動性
1	女	5,3	103.8 (-0.6)	10.7 (-3.0)	5	DPH : 30, Pri : 400, Car : 200 Clo : 1.5	70	—	—
2	男	7,10	124.0 (+0.4)	25.0 (+0.6)	4	DPH : 100, Pri : 500,	30	—	+
3	男	12,1	137.0 (-1.1)	18.0 (-3.4)	8	DPH : 80, Pri : 600, DPA : 400	30 (800)	+	—
4	女	6,1	115.0 (-0.1)	18.2 (-0.9)	6	DPH : 150, PB : 30	30	+	+
5	男	7,8	104.5 (-3.3)	11.2 (-4.0)	4	Pri : 300, Car : 500 Dia : 5 DPA : 200	30	—	—
6	男	8,3	115.5 (-1.7)	20.3 (-1.2)	4	PB : 70, Pri : 300, Ace : 150, Nit : 0.8 Mep : 80	110	—	+
7	女	11,4	132.0 (-1.6)	21.0 (-2.9)	6	DPH : 150, PB : 80, Ace : 500, Clo : 1	110	+	—
8	女	3,7	69.0 (-6.8)	7.0 (-4.8)	3	DPH : 30, PB : 30, Ace : 50	110	—	—
9	男	7,6	116.5 (-0.7)	14.2 (-2.8)	2	PB : 50, Dia : 5	30	—	—

300 IU/日を摂取していても日光を全く浴びなければ以前の環境、即ち、VD 摂取量 30 IU/日と、日光露出時間がほとんどなかった時の 25-OHD レベルまで低下することが分かった。これについて Lifschitz らも興味ある報告をしている。彼らの調査によれば施設の服用患者で 800～1200 IU/日の VD を摂取していても血清 Ca, P, Al-p の異常を示すものがあり、特に屋内生活者で強くクル病があった例はすべて屋内だけの生活者であったと述べている⁹⁾。又 Richens らも服用患者を屋外労働者と屋内労働者に分けて調査したところ、血中 Ca 値は屋外労働者で有意に高かったと報告している¹⁰⁾。又一般には米国よりも紫外線の少

ない英国からのクル病の報告が多いことなどからも、VD の供給には紫外線の影響が非常に重要であることが想定される。著者の成績では重身施設収容児の日光露出時間が非常に少なかったこと、60 分/週程度の日光浴で容易に血中 25-OHD 値の改善が得られることなどから低 25-OHD 血症の主要因は、日光露出不足であったと推定される。

身体障害の程度

身体障害の程度とクル病の発症について Tolman らは、服用患者の日常活動性を室内で寝たきりから多行動を示す患者までを 5 段階に分け点数によって評価した。それによるとクル病の発症は障害の強い患児に

Table 4. Data on patients with rickets.

症例	GOT	GPT	BUN mg/dl		Ca mg/dl	P mg/dl	Al-P K.A. IU	25-OHD ng/dl	X-P
1	23	16	8.0	%TRP: 94	8.4	2.6	67.3	1.0	++
2	28	18	9.2	%TRP: 89	8.9	2.8	63.3	1.5	++
3	13	3	6.9	血液 PH: 7.39 尿アミノ酸: 正常	7.1	2.8	188	9.5	+++
4	19	12	10.5		8.2	3.4	89.1	3.8	+
5	19.	12	10.5		9.1	3.0	47.7	1.0	++
6	25.	16.	7.0	血液 PH: 7.41	8.2	2.8	121	5.6	+++
7	26	18	12.8	血液 PH: 7.33	8.8	2.2	75	4.1	++
8	28	15	18.8	血液 PH: 7.33	8.4	2.6	180	1.0	+++
9	13	9	11.0		9.1	2.8	52	1.7	+

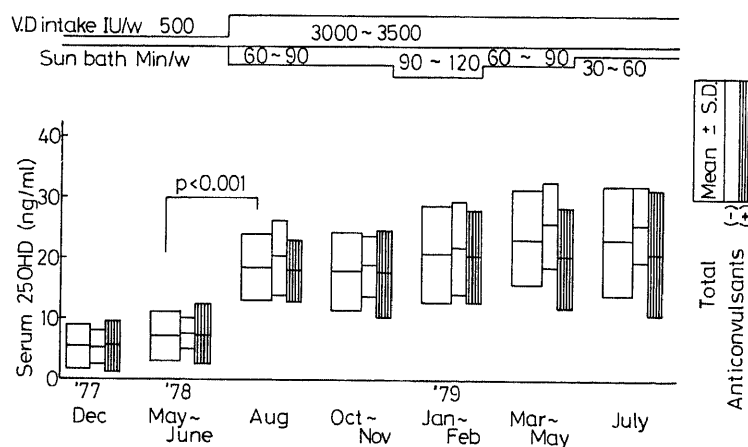


Fig. 2. Follow up of 25(OH)D levels in the patients of B hospital.

多いが有意の差は得られなかったと述べている¹⁴⁾。著者の成績では、クル病患者では身体の発育の悪いものが多く障害も重度のものが多かった。血中 25-OHD

濃度も重度の障害を認める患者で極端に低値を示すものが多かった。

抗痙攣剤の作用

抗痙攣剤の骨代謝に及ぼす影響には VD を介さない作用も報告されている。Kraft らは、DPH を服用している患者で Ca の蓄積が少なかったと指摘し¹⁵⁾、その後他のグループでラット¹⁶⁾、マウス¹⁷⁾の腸管組織は DPH で処理すると Ca 吸収の低下が見られたと報告されている。又 Jenkins らはマウスの骨培養実験で、PTH と 25-OHD による骨吸収作用は DPH により抑制されたと述べている¹⁸⁾。又その他に Ace は炭酸脱水素作用をもつが、そのため metabolic acidosis となり Ca や P の喪失が認められる。Masuda らは Ace の長期投与患者で renal tubular acidosis と骨変化をきたした症例を報告し¹⁹⁾、三牧らは同様の症例で Ace を投与中止するだけで生化学検査の改善と骨病変の消失がみられたと報告している²⁰⁾。著者の成績でも Ace を服用している 3 人中 2 人で軽度の acidosis があり彼らのクル病の成因の 1 つになっていたと推定された。このような報告からみても抗痙攣剤のクル病発生に及ぼす影響は大きく今回の調査でも発症例全例が長期多剤併用者であったことはそれを裏付けるものと考えられる。

以上を総合すると重症身心障害児施設という特殊な環境下では中枢神経障害のため抗痙攣剤の多剤併用を長期にわたって服薬せざるを得ず、身体障害のため運動制限、日照時間の低下、食餌性 VD 摂取が限定され、これらの悪条件の重複により血中 25-OHD 濃度の低下、高率のクル病発症を示すと考えられる。

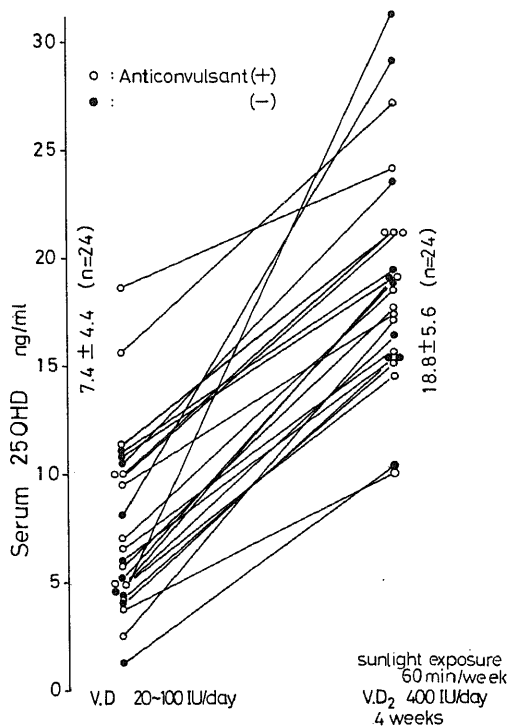


Fig. 3. Changes in serum 25(OH)D level before and after the combined treatment with vitamin D₂ and sunlight exposure in the patients with or without anticonvulsants.

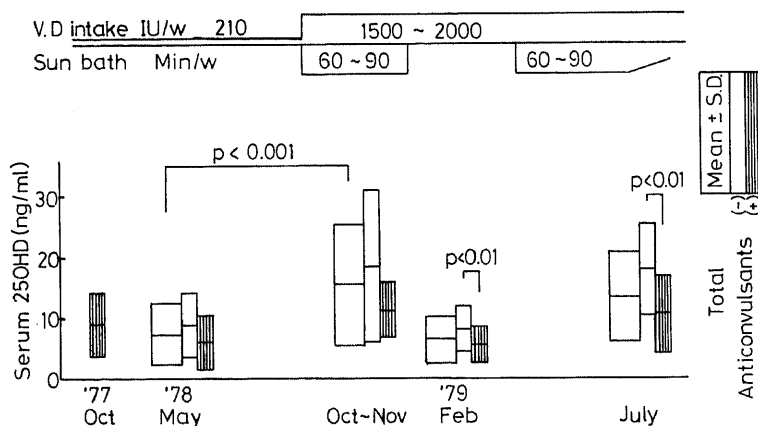


Fig. 4. Follow up of 25(OH)D levels in the patients of C hospital.

結 論

1. 施設の重身児では抗痙攣剤服用患児で AI-p の上昇, P, 25-OHD の低下があり, 非服用患児で P, 25-OHD の低下を認めた.
2. VD 摂取量と日光露出時間は非常に少なく低 25-OHD 血症の原因と考えられた. 特に紫外線の影響は重大で, 日光浴の励行によりその予防はある程度可能である.
3. クル病は抗痙攣剤服用患者でのみ発症し重度の障害をもつ患児が多かった. 薬剤は DPH, PB 系が主で多剤長期服用者が多かった. 又 25-OHD 血中濃度は特に低値を示すため, クル病発症の 1 つの指標となり得ると考えられる.

稿を終えるに臨み, 御指導と御校閲を賜りました谷口昂教授に深謝いたします. また終始御指導, 御助言をいただきました佐藤保助教授に心から感謝の意を表します. そして御協力いただきました教室の諸先生方に感謝いたします.

25-OHD 測定にあたり御指導をいただきました都立養育院白木正孝博士に深謝いたします. また, 25-OHD 結合蛋白を提供していただきました帝人株式会社, 並びに標準 24, 25-(OH)₂D₃ を提供していただきました中外製薬株式会社に厚くお礼申しあげます.

文 献

- 1) Schmid, F. : Osteopathien bei antiepileptischer Dauerbehandlung. Fortschr. Med., **35**, 381-382 (1967).
- 2) Kruse, R. : Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie. (Vorläufige Mitteilung). Mschr. Kinderhilk., **116**, 378-381 (1968).
- 3) Belsey, R. E., Deluca, H. F. & Potts, J. T. : A rapid assay for 25OH-vitamin D₃ without preparative chromatography. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **38**, 1046-1051 (1974).
- 4) Wright, J. A. : Trinuride in the treatment of major epilepsy. Epilepsia, **6**, 67-74 (1965).
- 5) 大槻千枝子・関 享・福山幸夫・岡田良甫: 抗てんかん剤長期服用中に生じたクル病の 2 例. 脳と発達, **432**, 69-77 (1972).
- 6) Livingston, S., Berman, W. & Pauli, L. L. : Anticonvulsant drugs and vitamin D metabolism. JAMA, **224**, 1634-1536 (1973).
- 7) Crodley, C. J., Chee, C. & Berman, P. H. : Rickets associated with long-term anticonvulsant therapy in a pediatric outpati-

ent population. Pediatrics, **56**, 52-57 (1975).

8) Lifschitz, F. & Maclaren, N. K. : Vitamin D-dependent rickets in institutionalized, mentally retarded children receiving long-term anticonvulsant therapy. J. Pediatrics, **83**, 612-620 (1973).

9) Stamp, T. C. B., Rund, J. M., Row, D. J. F. & Haddad, J. G. : Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycalciferol in epileptic Patients taking anticonvulsant drugs. British Med. J., **4**, 9-12 (1972).

10) Bouillon, R., Reynaert, J., Claes, J. H., Lissens, W. & De Moor, P. : The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 24-hydroxy-vitamin D, calcium and parathyroid hormone. J. Clin. Endocrinol. & Metab., **41**, 1130-1135 (1975).

11) Hahn, T. J., Birge, S. J., Scharp, C. R. & Avioli, L. V. : Phenobarbital induced alterations in vitamin D metabolism. J. Clin. Invest., **51**, 741-745 (1972).

12) Hahn, T. J., Hendin, B. A. Scharp, C. R. & Haddad, J. G. : Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. New Eng. J. Med., **2**, 900-904 (1972).

13) Richens, A. & Rowe, D. J. F. : Anticonvulsant osteomalacia. British Med. J., **4**, 684 (1971).

14) Tolman, K. G., Jubiz, W., Sannella, J. J., Madsen, J. A., Belsey, R. E., Goldsmith, R. S. & Freston, J. W. : Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. Pediatrics, **56**, 45-51 (1975).

15) Kraft, D., Schaefer, K., Bochentin, W., Harrath, D., Opitz, A. & Koeppe, P. : Untersuchungen zum Calcium-Stoffwechsel bei antiepileptischer Therapie. Nervenarzt, **44**, 150-154 (1973).

16) Harison, H. C. & Harison, H. E. : Inhibition of vitamin D stimulated active transport of calcium of rat intestine by diphenylhydantoin-phenobarbital treatment. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **153**, 220-224 (1976).

17) Corradino, R. A. : Diphenylhydantoin, direct inhibition of vitamin D₃ mediated calcium

absorptive mechanism in organ-cultured duodenum. *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 863-864 (1976).

18) Jenkins, M. V., Harris, M. & Wills, M. R. : The effect of phenytoin on parathyroid extract and 25-hydroxycholecalciferol-induced bone resorption. *Calcif. Tissue Res.*, **16**, 163-167(1974).

19) Masuda, I., Takeuchi, Y., Shida, N., Fujieda, K., Nakai, B., Anakura, M. & Oka, Y. : Renal tubular acidosis and skeletal demineralization in patients on long-term anticonvulsant therapy. *J. Pediatrics*, **87**, 202-205 (1975).

20) 三牧孝至・隅清臣・清野佳紀・岡田伸太郎・藪内百治: 抗痙攣剤服用中に発症したクル病の3症例. *脳と発達*, **94**, 24-31 (1977).

Studies on Metabolism of 25(OH)-Vitamin D in Children (II) Pathogenesis of Rickets in Severely Handicapped Children Yuichiro Morijiri, Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Jusen Med. Soc.*, 88, 789—797 (1979).

Abstract Because high incidence of rickets had been found in the hospitalized patients with cerebral palsy, the etiologic factors of rickets in these patients were studied. One hundred and forty patients hospitalized for a long term were divided into two groups; 94 with anticonvulsant (AC) medication and 46 without AC. Twenty patients with progressive muscular dystrophy (PMD) served as hospitalized controls. Serial determinations of serum 25(OH)-vitamin D (25OHD), calcium (Ca), phosphorus (P), and alkaline-phosphatase (ALP) were made in these groups.

The AC-treated group showed significantly elevated ALP activity ($p < 0.05$ vs PMD) and low concentration of P and 25OHD ($p < 0.001$), among whom 9 cases of overt rickets were found (9.6%). Mean 25OHD level in these patients was markedly reduced (3.2 ± 2.9 ng/ml). Serum P and 25OHD were also decreased in the untreated group ($p < 0.01$, $p < 0.001$). Furthermore, slight but significant difference in 25OHD level was noted between the AC-treated and the untreated groups (7.7 ± 4.4 vs 9.5 ± 4.6 ng/ml, $p < 0.05$). Daily vit-D intake was ranged from 30 to 110 IU, which was not significantly different in these groups, and they were confined indoors throughout most of their lives, but Vit-D and sun-bath actually increased their 25OHD levels, but Vit-D administration alone was not enough for the maintenance of their 25-OHD level in the normal range during winter.

These results suggest that although low intake of vit-D and AC medication are important causes of the hypo-25OHD-nemia in these patients, lack of sun-exposure appears to be a more potent factor of developing rickets during hospitalization.